

77. Yamada, T. & Grisham, M. B. (1991) Role of neutrophil-derived oxidants in the pathogenesis of intestinal inflammation. *Klin. Wochenschr.* 69: 988–994.
78. Munoz M, Romero A, Gomez JF, Manteca A, Naveira E, Ramirez G. Utility of point-of-care haemoglobin measurement in the HemoCue-B haemoglobin for the initial diagnosis of anaemia. *Clin*
79. Медведь В.И. Анемия у беременных женщин: новый взгляд на старую проблему // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2006. – №5. – С. 61–67.
80. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO, 2001.

В. Е. Клишо,
Г. К. Баркун,
И. М. Лысенко,
Л. Н. Журавлева,
О. В. Матющенко

Современные клинико-диагностические критерии герпетической инфекции у новорожденных

УО «Витебский государственный
медицинский университет»
г. Витебск

Методом ПЦР обследовано 86 новорожденных детей, переведенных из родильных домов г. Витебска и области в Витебскую детскую областную клиническую больницу. В результате проведенного исследования вирус простого герпеса выявлен у каждого восьмого ребенка. Все дети, инфицированные ВПГ, родились недоношенными в асфиксии различной степени тяжести. В клинической картине инфицированных новорожденных доминирует поражение ЦНС, причем ведущим является синдром угнетения.

Введение

Герпетическая инфекция (ГИ) у новорожденных может быть проявлением как внутриутробного (врожденная), так и перинатального (интра- и постнатального) инфицирования. При этом может развиваться локализованная и генерализованная формы инфекции. Согласно данным разных авторов герпес у новорожденных встречается с частотой 1 случай на 1500–15000 родов [1,2,4,5,6]. Врожденная герпетическая инфекция передается ребенку в антенатальном периоде, причем, наибольший риск инфицирования имеет место при первичном заражении матери в период беременности – 40–50%, при рецидиве – 5–8%. Заражение матери после 32 недель беременности приводит к инфицированию 10% плодов, а накануне родов – 40–60% [1,4,6,8].

К факторам риска передачи вируса простого герпеса от матери новорожденному относятся:

- первичное инфицирование матери в третьем триместре беременности (вероятность инфицирования около 70%);

- инвазивные методы обследования плода (до и во время родов);
- преждевременные роды (до 38 недель);
- возраст матери до 21 года [1].

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, скелета, катаракты, глухоты. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис [3,5,8]. Если же рождается живой ребенок, то клинические признаки врожденной ГИ проявляются с момента рождения или в первые 24–48 часов после него.

Заболевание может проявляться в виде:

1. SEM – синдрома («skin, eyes and/or mouth») с поражением кожи, глаз и слизистой полости рта. Без своевременного назначения противовирусной терапии эта форма легко переходит в одну из двух других с более тяжелым течением.
2. Генерализованной герпетической инфекции (ГГИ), при которой поражаются внутренние органы и у 67–75% детей – ЦНС.
3. Герпетического энцефалита/менингоэнцефалита (с поражением кожи у 2/3 детей).

Максимальная летальность приходится на диссеминированную форму ГИ – 30–40% (без специфической противовирусной терапии – до 90%) [1,7,8].

Врожденная ГИ обычно протекает тяжело, в форме ГГИ, и сопровождается поражением кожи, слизистых оболочек, глаз, ЦНС, внутренних органов (печени, легких, надпочечников и т. д.). При выздоровле-

нии возможны остаточные явления: в виде хронических органических поражений органов, вовлеченных в патологический процесс в острый период (микрофатемии, гидро- или микроцефалии, хориоретинита, пневмосклероза и т. д.) Неврологические последствия развиваются у 70% детей с ГЭ. Инкубационный период ГИ, приобретенной новорожденным во время или после родов, колеблется от 2 до 30 суток.

Клиническая картина характеризуется синдромом поражения разных органов и систем:

1. респираторного тракта (по типу ОРИ);
2. кожи и слизистых оболочек;
3. ЦНС (угнетение рефлексов новорожденного, особенно сосания и глотания, гипертензионно-ликворный синдром, гипотония, гипорефлексия, апноэ, нарушение терморегуляции, судорожный синдром и т. д.);
4. внутренних органов (гепатит, гепатолиенальный синдром, пневмония или плевмонит, панкреатит, миокардит, нефрит, надпочечниковая недостаточность и др.);
5. ДВС-синдромом (геморрагическая сыпь, повышенная кровоточивость из эрозий, носа, ушей, в местах инъекций, дегтеобразный стул) [2,3,4,5].

ЦНС поражается у 30-35% новорожденных, что проявляется в основном на 15-17-й день жизни и характеризуется высокой летальностью (от 30 до 70%). У 20% заболевших детей обнаруживаются явления энцефалита (выбухание родничка, генерализованные судороги, гипертензия, мышечная гипо- или гипертония, кома). Все это укладывается в симптоматику сепсиса. При таком течении патологического процесса смерть наступает от шока, комы и нарушения свертывания крови. Тем не менее, энцефалит может протекать и в менее тяжелой форме: локальный или изолированный. ЭЭГ характеризуется наличием периодически возникающих медленных волн или типовых разрядов. При УЗИ мозга выявляется отек и «набухание мозга», инфильтраты, омертвление участков мозга и кисты. Особенно часто эти изменения обнаруживаются в перивентрикулярных пространствах лобных и теменных долей. Исследование спинномозговой жидкости часто выявляет плеоцитоз (преимущественно лимфоцитарный), они составляют от 50 до 300 и более клеток в мм³. Концентрация белка в ликворе может достигать 1000 mg/dl. Если же в ликворе обнаруживаются лимфоциты, то есть основания предположить наличие геморрагического некроза в мозговой ткани. Тяжесть состояния новорожденного усугубляется присоединяющейся герпетической пневмонией, сопровождающейся токсикозом, образованием легочных кист и спонтанного пневмоторакса [5]. Примерно у половины выживших детей остаются выраженные изменения со стороны ЦНС.

Приобретенная ГГИ у новорожденных в большинстве случаев протекает с одновременным поражением ЦНС и внутренних органов. Леталь-

ность в данном случае может достигать 80-90% и приближается к абсолютной при отсутствии специфической противогерпетической химиотерапии [1,2,3,4].

Диагноз ГИ подтверждается с помощью классического вирусовыделения на чувствительных клеточных культурах, иммунофлюоресцентным и серологическим методами, использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, дот-гибридизация), что позволяет диагностировать всю группу герпесвирусов, включая ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8 типы. Многие исследователи подчеркивают важную роль одновременного использования нескольких методов диагностики.

В качестве скринингового метода при диагностике ГВИ рекомендуется использовать метод ПЦР [3,4,6].

В качестве подтверждающего - метод выделения вируса на чувствительных клеточных культурах. Вирусологический метод является «золотым стандартом» в диагностике герпетической инфекции [1,6]. Однако этот метод недоступен большинству медицинских учреждений, так как культивирование с использованием клеточных культур является процессом трудоемким, дорогостоящим, требующим высокой квалификации персонала.

Лечение при всех формах неонатальной герпетической инфекции заключается в раннем назначении противовирусной терапии. У новорожденных при локализованных формах заболевания применяют ацикловир внутривенно в дозе 45 мг/кг/сут, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите – в дозе 60 мг/кг/сут. Энтеральное введение ацикловира у новорожденных детей считается недостаточно эффективным [1,9]. Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса: локализованная требует лечения в течение 10-14 дней, генерализованная и менингоэнцефалит – не менее 21 дня. В комплексную терапию генерализованных форм, особенно у недоношенных детей, включаются стандартные внутривенные иммуноглобулины и иммуноглобулины с высоким титром антител к вирусу простого герпеса, а также виферон в свечах в дозе 150000 ME 1 раз в сутки в течение 5 дней. Поддержание жизненно важных функций организма ребенка при генерализованной форме неонатального герпеса проводится в соответствии с общими принципами интенсивной терапии. Важное место в лечении герпетического менингоэнцефалита занимает адекватная противосудорожная терапия. Необходимо поддерживать грудное вскармливание, так как даже при первичной инфекции у матери проникновение ВПГ в молоко маловероятно. Исключения составляют лишь случаи, когда герпетические высыпания располагаются на груди.

Целью нашего исследования явилось определение клинико-диагностических критериев герпетической инфекции у новорожденных.

Материалы и методы

Нами обследовано 86 новорожденных, переведенных из родильных домов г. Витебска и области в Витебскую детскую областную клиническую больницу. Были проведены сбор анамнеза, клиническое и лабораторное обследование. Клиническое обследование включало исследование неврологического статуса и осмотр врачей смежных специальностей (невролог, окулист, кардиолог). В план лабораторного обследования, кроме рутинных методов (общего анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ, биохимического анализа крови) было включено обследование детей на внутриутробную инфекцию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения ПЦР – диагностики у детей забор материала проводится пластиковым катетером из задней стенки глотки на 10 – 14 сутки жизни, затем помещается в транспортную среду.

Для исключения контаминации проб их забор производится только одноразовым инструментарием (шприцы, зонды, щеточки). Взятый материал помещается в одноразовые пробирки (типа “Эппендорф”) в транспортную среду, предоставляемую ПЦР-лабораторией. До транспортировки в ПЦР-лабораторию отобранный биоматериал хранится при температуре 2–4 °C не более 48 часов. Подготовка пробы и постановка анализа являются универсальной процедурой и осуществляются согласно инструкции, приложенной к набору. Предлагаемый метод прост в исполнении, автоматизирован и позволяет получить результат анализа в течение одного рабочего дня.

Основным достоинством метода является чрезвычайно высокая чувствительность анализа – до 1 копии геномной ДНК возбудителя инфекции в исследуемой пробе в “nested”-варианте ПЦР (с “внутренней” и “внешней” парами олигонуклеотидов-праймеров). Чувствительность выявления ДНК в ПЦР с одной парой праймеров составляет обычно 30–100 копий генома в исследуемой пробе.

Всем новорожденным проводилась нейросонография и по показаниям компьютерная томография головного мозга.

Результаты

Все обследованные дети переводились из родильных домов на второй этап выхаживания на 1 – 25 ($10,2 \pm 1,11$) сутки. В исследуемой группе была доношенная и недоношенная дети: срок гестации составлял от 26 до 41 ($34,2 \pm 0,39$) недель. Из 86 детей было 42 девочки и 44 мальчика. Антропометрическое исследование показало, что вес детей при рождении был от 950 до 4320 г ($2116,9 \pm 76,68$), длина тела – от 32 до 57 см ($45,11 \pm 0,48$), окружность головы – от 24 до 36 см ($30,54 \pm 0,28$). Оценка по шкале Апгар при рождении составляла на первой минуте от 1 до 8 баллов ($6,5 \pm 0,14$). Пять новорожденных, в связи с нарастанием синдрома дыхательных расстройств в динамике после рождения, были переведены на ИВЛ. Продолжительность лечения детей в стационаре была от 4 до 85 ($35,19 \pm 1,8$) дней.

Из 86 обследованных детей у 11 (12,8%) был обнаружен вирус простого герпеса (II тип). Анализ антенатального развития детей обследованной группы показал, что у всех из них имело место осложненное течение внутриутробного периода. Наиболее часто встречающимися осложнениями беременности явились угроза прерывания, многоводие, задержка внутриутробного развития плода, хроническая внутриутробная гипоксия, фетоплацентарная недостаточность, хроническая никотиновая зависимость, истмико-цервикальная недостаточность, кольпит, инфилтративный туберкулез легких, сахарный диабет. Четверо недоношенных родились при многоплодной беременности. Наиболее частыми осложнениями родов явились: преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Трое детей извлечены путем операции кесарева сечения.

Все новорожденные, у которых был обнаружен вирус простого герпеса (II тип) родились недоношенными, срок гестации составил от 30 до 36 ($32,5 \pm 0,53$) недель. Масса тела при рождении варьировала от 1300 до 3620 ($1931,8 \pm 186,5$). Оценка по шкале Апгар при рождении – от 5 до 8 ($6,27 \pm 0,3$) баллов, причем асфиксия различной степени тяжести была у 10 (90,9%) из 11, один из них после рождения был переведен на ИВЛ в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью.

У всех обследованных недоношенных детей в клинике доминировало поражение ЦНС, причем ведущим синдромом явился синдром угнетения. Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания: респираторный дистресс-синдром с исходом в пневмонию диагностирован у 6 (6,9%) новорожденных, функционирующее овальное окно также у 6 (6,9%), анемия смешанного генеза у 4 (4,6%), задержка внутриутробного развития по диспластическому типу у 3 (3,5%), ретинопатия различной степени тяжести у 2 (2,3%), множественные особенности развития, тромбоцитопения, отечный синдром – по 1 (1,2%) соответственно. Двоим детям был выставлен диагноз генерализованной герпетической инфекции (2,3%). Приводим клинический пример.

Ребенок женщины С., (медицинская карта стационарного больного №1402), от II беременности на фоне инфильтративного туберкулеза легких, цирроза печени, сахарного диабета, токсикодисметаболической энцефалопатии, кольпита в сроке 24-26 недель; роды II, преждевременные в сроке 31 неделя гестации. Оценка по шкале Апгар 5-6 баллов, масса тела при рождении 1300, длина тела 39 см, окружность головы 27 см, груди – 26 см. Состояние ребенка при рождении тяжелое, обусловлено неврологической симптоматикой: крик болезненный, монотонный, мышечная гипотония, гипорефлексия, физиологические рефлексы периода новорожденности угнетены. Над легкими дыхание проводится с обеих сторон, ослаблено, число дыханий – 56 в 1 минуту, тоны сердца

приглушены, ритмичные, 142 в 1 минуту. Кожные покровы бледно-розовые с цианотичным оттенком. Передняя брюшная стенка мягкая. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка у края реберной дуги. После рождения ребенок помещен в кювез, назначена кислородотерапия, антибактериальная терапия цефотаксимом в дозе 100 мг/кг в сутки, антигеморрагические средства, инфузионная терапия с целью дезинтоксикации. На 3 день жизни с диагнозом: «Инфекция специфичная для перинатального периода, неуточненная», ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии Витебской детской областной клинической больницы. Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено неврологической симптоматикой: крик болезненный, монотонный, мышечная гипотония, гипорефлексия, физиологические рефлексы периода новорожденности угнетены, тремор конечностей при беспокойстве, кожные покровы желтушные (IV степень по шкале Крамера), акроцианоз, цианоз носогубного треугольника, над легкими на глубоком вдохе выслушивались крепитирующие хрипы, гепатоспленомегалия. В анализе крови общем эритроциты - $5,5 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 180 г/л, ЦП - 0,98, Ht - 0,58, тромбоциты - $240 \cdot 10^9/л$, лейкоциты - $9,6 \cdot 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочко-ядерные - 2%, сегменто-ядерные - 68%, моноциты - 3%. В анализе мочи при поступлении - следы белка, единичные эритроциты, бактерии. Учитывая отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, неврологический статус, ребенку с диагностической целью проведена люмбальная пункция. Ликвор вытекал частыми каплями, светло-желтый, прозрачный. Цитоз - 104 клетки в 3 мм^3 , белок - 0,554 г/л, реакция Панди - слабо положительная, в формуле - сегменто-ядерные - 6%, моноциты - 37%, лимфоциты - 37%, макрофаги - 24%, определяются единичные свежие и выщелоченные эритроциты; глюкоза - 1,93 ммоль/л, хлориды - 118,6 ммоль/л. В биохимическом анализе крови - глюкоза - 3,61 ммоль/л, мочевины - 1,43 ммоль/л, общий белок - 45,89 ммоль/л, билирубин общий - 284, 13 мкмоль/л, непрямого - 282,03 мкмоль/л, прямого - 2,1 мкмоль/л, калий - 5,6 ммоль/л, натрий - 140,0 ммоль/л, хлориды - 110, 3 ммоль/л. При исследовании гормонов радиоиммунным методом выявлена гипокортизолемика (кортизол - 58,31 Нмоль/л, при норме - 190-750 Нмоль/л). В иммунограмме отмечается снижение Т-лимфоцитов общих - 56% (при норме 58-67%), Т-супрессоры и В-лимфоциты - нижняя граница нормы. В дальнейшем, в общих анализах крови отмечалось снижение показателей тромбоцитов до $36 \cdot 10^9/л$, Hb до 83 г/л. В анализах мочи в динамике - белок до 0,017 г/л, лейкоциты - 13-15 в поле зрения и группы, эритроциты - 2-3 в поле зрения измененные, цилиндры гиалиновые и зернистые - 0-1 в поле зрения. При нейросонографическом исследовании выявлена перивентрикулярная лейкомаляция 3 степени; на РКТ головного мозга - косвенные признаки субарахноидального кровоизлияния. На рентгенограмме органов грудной клетки - болезнь гиалиновых мембран 1 степени. ПЦР-исследование: в клиническом материале

обнаружен фрагмент ДНК-возбудителя HSV II type. Ребенок осмотрен врачами-специалистами: фтизиатром - туберкулезной патологии в легких не выявлено; неврологом - инфекция, специфичная для перинатального периода генерализованная; кардиологом - функционирующее овальное окно, НК0; эндокринологом - гипокортизолемика; генетиком - пренатальная гипотрофия, отягощенная наследственность (сахарный диабет, туберкулез у матери); окулистом - ретинопатия недоношенных I-II стадии, активная фаза. В результате проведенных клинических и лабораторных обследований выставлен диагноз: Генерализованная герпетическая инфекция (ПЦР-исследование: в клиническом материале обнаружен фрагмент ДНК-возбудителя HSV II type). Перивентрикулярная лейкомаляция. Церебральное нетравматическое кровоизлияние. Синдром угнетения ЦНС Неонатальная желтуха. Анемия недоношенного. Тромбоцитопения. Гипокортизолемика. Функционирующее овальное окно, НК0. Ретинопатия недоношенного I-II стадия, активная фаза. Недоношенность, 31 неделя гестации.

Проведено лечение: ацикловир внутривенно в дозе 60 мг/кг/сут. в течение 21 дня, виферон 150000 по 1 свече 2 раза в день - 5 дней, антибактериальная терапия (амоксиклав, панином) курсами по 14 дней в возрастной дозе, антимикотические средства (флюконазол), с антигеморрагической целью - плазма свежезамороженная, с заместительной - переливание ЭМОЛТ однократно, симптоматические средства, препараты для нормализации церебральной гемодинамики.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: стал активно самостоятельно сосать из соски, однако в массе прибывал медленно; нормализовалась спонтанная двигательная активность, мышечный тонус дистоничен; сохранялась тенденция к запрокидыванию головы, взгляд не фиксировал.

Для дальнейшего лечения ребенок в возрасте 2,5 месяцев был переведен в Толочинскую ЦРБ.

Представленный клинический пример интересен тем, что у недоношенного ребенка от матери с тяжелой экстрагенитальной и генитальной патологией развилась генерализованная герпетическая инфекция. Учитывая системность поражения, задержку внутриутробного развития, наиболее вероятно, что инфицирование плода произошло восходящим путем в третьем триместре беременности. Согласно мнению ряда авторов [1,4,6], персистенция микроорганизмов в околоплодных водах приводит к нарушению их бактерицидных свойств. Бактериальные хемотаксины стимулируют «миграцию» в околоплодные воды нейтрофилов из сосудов пуповины. Содержащиеся в околоплодных водах нейтрофилы и бактерии выделяют фосфолипазу, которая в процессе ферментации из клеток амниона образует арахидоновую кислоту. Последняя в последующем превращается в простагландины E2 и F2a, стимулирующие расширение шейки матки и её сокращения, что приводит, в

конечном итоге, к преждевременному прерыванию беременности.

Генерализация инфекционного процесса у недоношенного новорожденного произошла вследствие дефекта как клеточного, так и, возможно, гуморального звеньев иммунитета.

Выводы

1. При обследовании методом ПЦР вирус простого герпеса (II тип) выявлен у 11 из 86 детей, то есть у каждого 8 ребенка.

2. Все дети, инфицированные ВПГ, родились недоношенными (срок гестации от 30 до 36 недель), что подтверждает мнение ряда авторов о влиянии инфекции на сократительную деятельность матки.

3. Рождение детей в асфиксии различной степени тяжести, свидетельствует о влиянии вируса герпеса на фетоплацентарный комплекс и, как следствие, на внутриутробное развитие плода.

4. У новорожденных, инфицированных вирусом простого герпеса (II тип) в клинической картине доминирует поражение ЦНС, причем ведущим является синдром угнетения.

Литература

1. Германенко, И.Г., Кудин, А.П. Простой герпес и новые герпесвирусы в патологии человека: учебно-методическое пособие / И.Г. Германенко, А.П. Кудин. – Минск: Асобны. – 2001. – 48 с.

2. Исаков, В.А., Рыбалкин, С.Б., Романцов, М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. – Санкт-Петербург, 2006. – 96 с.

3. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: методические рекомендации / Н.В. Каражас [и др.]. – М., 2007. – С. 6-107.

4. Ткаченко, А.К. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных / А.К. Ткаченко. – Минск, 2007. – 56 с.

5. Барашичев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашичев. – М., Триада-Х. – 2005. – С. 367-372.

6. Никонов, А.П. Генитальный герпес и беременность / А.П. Никонов // Перинатология сегодня. – 1997. – №3. – С. 13 - 16.

7. Иванова, В.В. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций / В.В. Иванова [и др.] // Перинатология и неонатология. – 2008. – №1. – С. 12 – 21.

8. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных / В.Я. Кицак. – Кольцово, 2005. – С. 56-58.

9. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. – М., 2002. – 100 с.